Fas 凋亡抑制分子 FAIM 1 表达缺失诱发单纯性肥胖的初步研究

李艳伟[1]；马义[1*]；韩磊[1]；肖兴[1]；党诗莹[1]；文涛[1]；王得华[1]；范志勇[2]；

（1 暨南大学细胞生物学系，暨南大学生物医药研究院，广东省生物工程药物重点实验室，基因工程药物国家工程研究中心，广东 广州 510632；

2 广州中医药大学第二附属医院<广东省中医院>，广东 广州 510405）

摘要：利用肥胖患者血液和肥胖动物模型研究 Fas 凋亡抑制分子 FAIM 1 与单纯性肥胖的关系，为揭示单纯性肥胖发生的分子机理和诊治肥胖提供新的实验基础。检测 40 例单纯性肥胖患者和 17 例正常者血液白细胞的 FAIM 1 蛋白的表达量，分析 FAIM 1 与单纯性肥胖的相关性。为进一步揭示 FAIM 1 与单纯性肥胖发生、发展的内在关系，利用高脂饲料建立肥胖模型，并测定肥胖组和对照组大鼠的体重和血糖水平；造模成功的肥胖组大鼠和对照组大鼠禁食 12 小时，麻醉心脏取血，分析血脂中总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白-胆固醇（HDL-C）和低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）的变化；取肥胖组和对照组大鼠的附睾脂肪垫和肾周脂肪，分析重量变化；取肥胖组和对照组大鼠的利用 Western-blot 检测 FAIM 1 及胰岛素受体β（IR β）的表达变化。实验结果表明：与正常者相比，单纯性肥胖患者血液白细胞的 FAIM 1 表达量平均减少 36.4%；与对照组相比，肥胖组大鼠血清 TC、TG 和 LDL-C 分别增加 37.1%、25.6%和 39.1%，而 HDL-C 则降低 33.3%；肥胖组大鼠附睾脂肪垫和肾周脂肪明分别是对照组的 1.85 倍和 2.24 倍；与对照组相比，肥胖组大鼠肝脏 FAIM 1、IRβ的表达量分别降低 45.9%和 32.6 %，与临床血液样本的检测结果一致。研究表明，FAIM 1 表达与单纯性肥胖发生具有显著的负相关性，FAIM 1 可成为单纯性肥胖诊断和治疗的新靶点。

关键词：Fas 凋亡抑制分子，肥胖，高脂饮食，临床血液，胰岛素受体β

*基金项目：国家自然科学基金项目（81373314 和 81473688），广东省自然科学基金项目（2015A030313333 和 2015A030313345），广东省科技计划项目（2014A020210015 和 2013B090500105），中央高校基本科研业务费专项资金（21615412），广州市科技计划项目（201605131227328），广州市企业研发机构建设专项项目（201503010064），广东省产学研合作特派员工作站项目（2013B090900010）.

通讯作者简介：马义，男，博士，研究员，研究方向：生物药物。Tel:020-85221983, E-mail:tmayi@jnu.edu.cn.

A preliminary study on Fas apoptosis inhibitory molecule FAIM 1 inducing and simple obesity

LI Yan-Wei[1] MA Yi[1*] HAN Lei[1] XIAO Xing[1] DANG Shi-Ying[1] WEN Tao[1] WANG De-Hua[1] FAN Zhi-Yong[2]

(1 Department of Cell Biology of Jinan University， Institute of Biological Medicine of Jinan University ， Guangdong Provincial Key Laboratory of Bioengineering Medicine，National Engineering Research Center of Genetic Medicine，Guangzhou 510632，China；
2 The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine < Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine> ， Guangzhou 510632，China)

Abstract： The relationship between Fas apoptosis inhibitory molecule FAIM 1 and simple obesity was studied by using the blood of obese patients and the model of obese rats to provide the new experimental basis for revealing the molecular mechanism of obesity and the diagnosis and treatment for obesity. The correlation between FAIM 1 expression and simple obesity was determined through testing the expression of FAIM 1 protein in white blood cells for 17 cases of normal individuals and 40 cases of obese patients. To further reveal the relationship between FAIM1 and the occurrence and development of simple obesity, the model of obese rats was established by using high-fat diet, and the body weight and blood glucose levels of obese and control rats were measured. The successfully constructed obese model rats and normal rats were fasted for 12 hours. Blood taken from heart were used to measure the change of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) after anesthetizing animals. The epididymal fat pad and perirenal fat weights of obese rats and control rats were analyzed. The expression changes of FAIM 1 and insulin receptor beta (IR β) protein were detected by Western-blot. The results showed the expression of FAIM1 protein in white blood cells of patients with simple obesity was reduced by 36.4% compared with normal control. Compared with the normal control

rats, the serum levels of TC, TG and LDL-C in the obese model group were respectively increased by 37.1%, 25.6% and 39.1%, while HDL-C was reduced by 33.3%. The epididymal fat pad and perirenal fat weights of the obese model rats were respectively 1.85- and 2.24-fold of that in the normal control rats. Compared with the control group, the expression of FAIM 1 and IR β in the liver of obese rats were decreased by 45.9% and 32.6%, respectively, which was consistent with the results of clinical blood samples. The study displayed that the expression of FAIM 1 is significantly nagtively correlated with simple obesity, and FAIM 1 may be a new target for diagnosis and treatment for simple obesity.

Key words: Fas apoptosis inhibitory molecule (FAIM), Obesity, High-fat diet, Clinical blood, Insulin Receptor β (IR β)

细胞凋亡是一种细胞程序性死亡，其与维持内环境稳定、免疫稳态及代谢平衡等密切相关。Fas（CD95/APO-1）是肿瘤坏死因子受体（TNFR）超家族的一员，与其配体（FasL）结合，可诱导细胞凋亡[1]。Fas 凋亡抑制分子 FAIM（Fas apoptosis inhibitory molecule）是一种广泛表达的细胞抗凋亡蛋白，在生物进化上高度保守，在细胞的诸多生理过程中起着关键作用。1999 年，FAIM 从诱导的 Fas 抵抗 B 淋巴细胞中被首次克隆，并被证实具有保护细胞免受 Fas 诱导的细胞凋亡的生物学作用[2]。研究发现，FAIM 有三种类型：FAIM1、FAIM2 和 FAIM3。虽然 FAIM1、FAIM2、FAIM3 都抑制 Fas 诱导的细胞死亡，但它们在结构和表达模式上都无相关性，而且通过完全不同的作用机制抑制细胞凋亡[3]。通过选择性剪接，FAIM 可产生 FAIM-S 和 FAIM-L 两种亚型，FAIM-L 主要在神经组织中表达[3-5]，而 FAIM-S 在生物体大部分组织器官中广泛表达[6-7]。

肥胖是一种慢性代谢性疾病，分为单纯性肥胖和继发性肥胖，单纯性肥胖约占肥胖患者的 95%。世界卫生组织调查显示，全球成人中 10%以上为肥胖人口，而中国是全球肥胖人数最多的国家，中国的男性肥胖人数约为 4320 万人，女性肥胖人数达 4640 万人，肥胖现已成为公共卫生面临的又一重大课题。肥胖的判定标准是身体质量指数（Body Mass Index，BMI），BMI=体重(kg)/身高(m)^2，BMI≥30（BMI≥28 为中国人口判定标准）即判定为肥胖。近年来，随着 FAIM 1 的结构及功能研究的开展，FAIM 1 与肥胖发生、发展的关系逐渐被国内外研

究者所认识，2016 年，本课题组与国外合作者首次报道了基因敲除 FAIM 1 的诱导实验小鼠发生单纯性肥胖和脂肪肝，初步揭示了 FAIM 1 在胰岛素信号转导通路和能量代谢中的重要作用[8]。为进一步研究 FAIM 1 的表达与单纯性肥胖的发生、发展的关系，本研究利用临床单纯性肥胖患者的外周血白细胞及人工饲养的肥胖动物模型深入研究 FAIM 1 及相关信号通路关键蛋白在的表达差异[9-11]，从而为揭示肥胖发生的分子机制以及其诊断、治疗提供新的实验基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

单纯性肥胖患者及正常人的血液样本（暨南大学附属第一医院）；雄性 SD 大鼠(上海斯莱克实验动物有限公司)；饲料（南通特洛菲饲料技术有限公司）；总 RNA 提取试剂盒（美国 Omega 公司）；逆转录试剂盒（日本 Takara 公司）；β-actin 抗体（美国 Cell Signaling Technology 公司）；FAIM1 抗体（美国 Abcam 公司）；胰岛素受体β（Insulin Receptor β，IR β）抗体（美国 Abcam 公司）；PVDF 膜（德国 Merck Millipore 公司）；BCA 蛋白定量试剂盒（美国 Thermo 公司）；免疫印迹化学发光试剂盒（美国 Thermo 公司）；SYBR（日本 Takara 公司）；蛋白裂解液 RIPA（上海碧云天生物技术有限公司）；其他均为国产分析纯。引物合成由华大基因生物公司完成。

1.2 主要仪器设备

高速冷冻离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)；微量移液器(日本 Toyo 公司)；酶标仪（美国 Bio-Rad 公司）；RCP 仪(德国 Eppendorf 公司)；电泳系统（美国 Bio-Rad 公司）；电转系统（美国 Bio-Rad 公司）；凝胶成像系统（美国 Bio-Rad 公司）。

1.3 方 法

1.3.1 临床血液样本的分析

从临床上收集 40 例单纯性肥胖患者（男性 23 例，女性 17 例，年龄 18-40 岁， BMI 28-48.1，无疾病史）及 17 例正常者（男性 8 例，女性 9 例，年龄 18-35 岁，BMI 19-23.8，无疾病史）的血液样本。将血液中的红细胞裂解离心除去，加适量的 DEPC 水溶解白细胞沉淀，加入适量的裂解液、蛋白酶抑制剂（PMSF）提取蛋白，以正常者的血样为对照，利用 Western-blot 方法检测肥胖患者和正常

者血液白细胞中 FAIM 1 蛋白表达水平的差异：采取 BCA 法进行蛋白定量后，样本加入 5× Loading Buffer 和β-巯基乙醇进行制样，先用 SDS-PAGE 分离总蛋白，然后用电转法转移至 PVDF 膜，室温下以 5%脱脂奶粉封闭 2 h，分别加入 FAIM1 抗体并室温孵育 2 h， TBST 洗涤 3 次，每次 5 min，加入辣根过氧化物酶标记的 IgG，室温孵育 1 h，TBST 洗涤 3 次，每次 5 min，利用 ECL 试剂盒曝光蛋白条带；并统计学分析 FAIM 1 蛋白表达与肥胖相关性。

1. 3. 2 肥胖模型鼠的构建

24 只 6 周龄雄性 SD 大鼠随机分为两组：正常对照组（以下简称对照组）和肥胖模型组（以下简称肥胖组），每组 12 只。肥胖组用高脂饲料喂养，对照组则用相应的对照饲料喂养。饲料的具体组成及热量提供见表 1 所示。10 周后，检测对照组和肥胖组的空腹血糖和体重，以构建高脂饲料喂养的肥胖 SD 大鼠模型 [12]。

表 1 对照饲料和高脂饲料的成分组成及单位热量
Table 1 Composition and unit calorie of control and high fat feeds

	对照饲料	高脂饲料
脂肪	10%	60%
蛋白质	15%	15%
碳水化合物	75%	25%
总热量	3.8 kcal/g	5.5 kcal/g

1. 3. 3 肥胖 SD 大鼠模型与正常对照鼠的血脂、附睾脂肪垫和肾周脂肪及 FAIM 1 与 IR β表达水平的测定与分析

造模成功的肥胖鼠和对照鼠，禁食 12 小时，注射 3%戊巴比妥钠麻醉。老鼠被彻底麻醉后，心脏采血法取血，静置 20 分钟， 3000r/min 离心 5 分钟分离血清，检测总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白-胆固醇（HDL-C）和低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）。迅速分离出附睾脂肪垫、肾周脂肪和肝脏，生理盐水清洗，滤纸擦干，附睾脂肪垫、肾周脂肪称重，肝脏置于液氮中保存。从液氮中取出肝脏，迅速称取 20mg，研磨器磨碎，加入 150-200 μL 裂解液（PMSF 浓度为 1mM），匀浆仪充分匀浆，冰浴 30 min。4 ℃，10000 g 离心 15min，取上清。采取 BCA 法进行蛋白定量。加入 5× Loading Buffer 和β-巯基乙醇进行制样。先用 SDS-PAGE, 将不同大小的蛋白进行分离。然后用电转法转移至 PVDF 膜，室温下以 5%脱脂奶粉封闭 2 h，分别加入 FAIM 1 抗体和 IR β抗体、室温孵育 2

h， TBST 洗涤 3 次，每次 8 min，加入辣根过氧化物酶标记的 IgG，室温孵育 1 h，TBST 洗涤 3 次，每次 5 min，利用 ECL 试剂盒曝光蛋白条带，检测在肥胖 SD 大鼠模型与正常对照鼠肝组织中 FAIM 1 与 IR β 表达的差异。

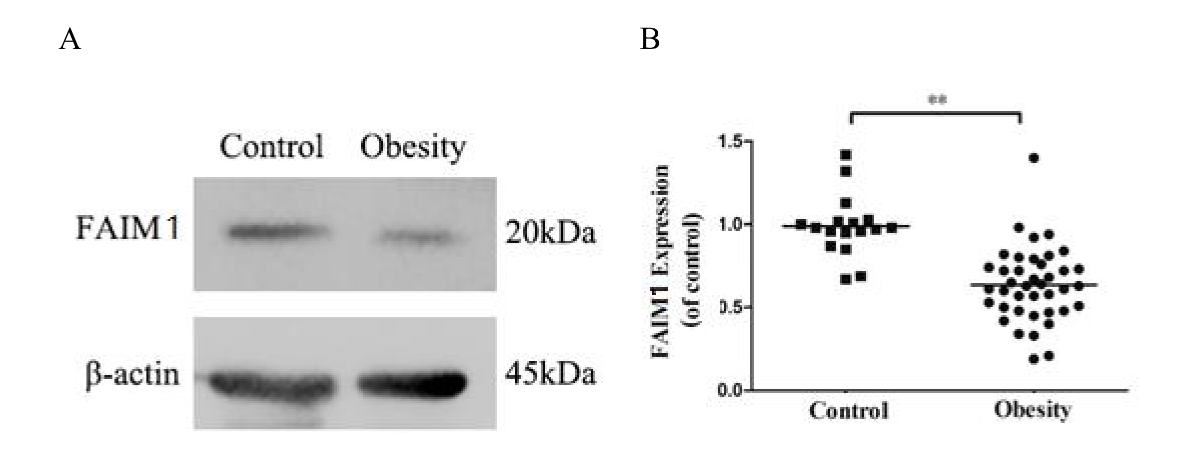
1. 4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析，实验数据均以均数±标准差（M±S.E.M）表示，组间比较采用 t 检验，P< 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 临床血液样本的分析

以正常者作为对照，肥胖患者血液白细胞的 FAIM 1 表达量显著下降（图 1 A）。对 17 例正常者和 40 例肥胖者血液白细胞的 FAIM 1 表达量进行统计分析发现，以正常者作为对照，肥胖患者血液白细胞的 FAIM 1 表达量平均减少 36.4%（图 1 B）。FAIM 1 表达量与肥胖程度（BMI）的相关性分析显示，FAIM 1 表达量与肥胖程度（BMI）呈显著性负相关（R= -0.833）（图 1 C）。



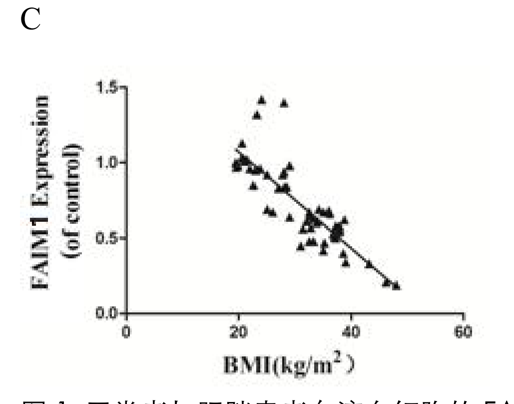


图 1 正常者与肥胖患者血液白细胞的 FAIM 1 表达量比较及与 BMI 的相关性
（A）Western-blot 检测 FAIM 1 蛋白在正常者与肥胖患者血液白细胞的表达；（B）17 例正常者和 40 例肥胖者血液白细胞 FAIM 1 蛋白表达量的统计分析；(C) FAIM 1 蛋白表达与 BMI 的相关性分析，**P<0.01，正常者与肥胖患者比较.

Fig.1 Comparison of FAIM1 expression levels in leukocytes between the normal individuals and obese patients and the relation of FAIM 1 and BMI. (A) Assay of FAIM 1 protein expression in white blood cells of the normal individuals and obese patients by Western-blot. (B) Statistical analysis of FAIM 1 protein expression in white blood cells for 17 cases of normal individuals and 40 cases of obese patients. (C) Correlation analysis of FAIM 1 protein expression and BMI. **P< 0.01, normal individuals versus obese patients

2.2 肥胖 SD 大鼠模型的构建

6 周龄雄性 SD 大鼠利用高脂饲料喂养，正常对照组则用相应的对照饲料连续喂养 10 周后，与正常对照组相比，肥胖组的大鼠空腹血糖和体重分别增加 11.7%和 26.5% （表 2），表明高脂饲料喂养的 SD 大鼠肥胖模型构建成功。

表 2 正常组和高脂饲料喂养的肥胖大鼠空腹血糖和体重的比较
Table 2 Comparison of fasting blood glucose and body weight between the normal and high-fat diet-fed obese rats（M±S.E.M.）n=12

	对照组	肥胖组
空腹血糖(mmol/L)	4.88±0.65	5.45±0.42**
体重(g)	546.23±24.76	690.79±15.48**

** P＜0.01，高脂饲料喂养的肥胖 SD 大鼠与正常对照鼠比较。

2.3 正常组和肥胖组的大鼠血脂差异分析

如表 3 所示，与正常对照 SD 大鼠组相比，高脂饲料喂养肥胖 SD 大鼠组的血清 TC、TG 和 LDL-C 分别升高 37.1%、25.6%和 39.1%，而 HDL-C 则显著降低 33.3%。实验结果显示，高脂饲料喂养肥胖 SD 大鼠的血脂常数明显异常，TC、TG 和 LDL-C 异常升高，而 HDL-C 则异常显著性降低。

表 3 高脂饲料喂养的肥胖 SD 大鼠与正常对照鼠血清中 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 比较
Table 3 Comparison of TC, TG, HDL-C and LDL-C between the normal and high-fat diet-fed obese SD rats（M±S.E.M.）

血脂	对照组	肥胖组
TC(mmol/L)	1.32±0.28	1.81±0.13**
TG(mmol/L)	1.25±0.11	1.57±0.09**
HDL-C(mmol/L)	0.36±0.15	0.24±0.05**
LDL-C (mmol/L)	0.23±0.07	0.32±0.06**

** P＜0.01，高脂饲料喂养的肥胖 SD 大鼠与正常对照鼠比较。

2.4 高脂饲料喂养的肥胖 SD 大鼠与正常鼠的附睾脂肪垫和肾周脂肪的重量差异分析

与正常组相比，肥胖组的大鼠附睾脂肪垫重量和肾周脂肪重量明显增加，附睾脂肪垫重量约为正常对照鼠的 1.85 倍，肾周脂肪重量为正常对照鼠的 2.24 倍（表 4）。实验结果表明：与正常对照鼠相比，高脂饲料喂养肥胖 SD 大鼠的主要内脏脂肪量显著增加，肥胖特征显著。

表 4 高脂饲料喂养的肥胖 SD 大鼠与正常对照鼠的附睾脂肪垫和肾周脂肪的重量比较

Table 4 Comparison of the weight of the epididymal fat pad and perirenal fat between the normal and high-fat diet-fed obese SD rats（M±S.E.M.）

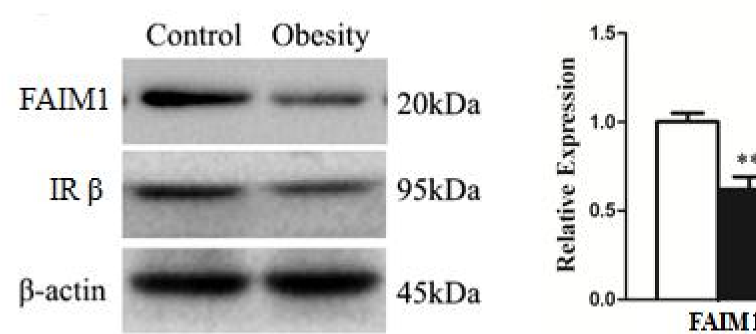
	对照组	肥胖组
附睾脂肪垫（g）	12.12±1.09	22.39±2.12**
肾周脂肪（g）	3.79±1.51	8.48±0.46**

** P＜0.01，高脂饲料喂养的肥胖 SD 大鼠与正常对照鼠比较。

2.5 高脂饲料喂养肥胖 SD 大鼠与正常鼠的 FAIM 1 与 IR β的表达检测

与正常组相比，肥胖组的大鼠肝脏中 FAIM 1 和 IR β表达量分别下降 45.9% 和 32.6 %（图 2 A、 2 B）。实验结果表明，肥胖组的大鼠肝脏中不仅 FAIM 1 的表达显著减少，而且胰岛素通路和能量代谢相关的 IR β的表达也明显减少，这些与能量代谢相关的关键蛋白的表达异常降低可能诱导了肥胖的发生与发展。

A



B

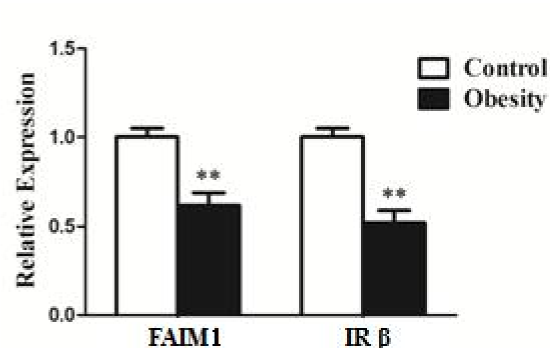


图 2 高脂饲料喂养肥胖 SD 大鼠与正常鼠肝组织中 FAIM 1 和 IR β蛋白表达量比较（A）Western-blot 检测 FAIM 1 及 IR β蛋白在肥胖 SD 大鼠与正常鼠肝组织中的表达；(B)对(A)图 FAIM 1 及 IR β蛋白的相对表达分析. ** P＜0.01，高脂饲料喂养的肥胖 SD 大鼠与正常对照鼠比较.

Fig.2 Comparison of FAIM 1 and IR β expression of in liver tissue between the normal and high-fat diet-fed obese SD rats. (A) Assay of FAIM 1 and IR β protein expression in liver tissue of the normal and high-fat diet-fed obese SD rats by Western-blot. (B) Relative expression assay for FAIM 1 and IR β protein expression in (A). **P< 0.01, normal SD rats versus high-fat diet-fed obese SD rats.

3. 讨论

FAIM 1 蛋白通过与 Fas 受体的直接相互作用以及通过稳定 XIAP（一种有效抑制半胱天冬蛋白酶的抗凋亡蛋白）水平来抑制细胞因子 FasL 和 TNFα诱导的细胞凋亡。FAIM 1 作为一种新发现的功能调节蛋白，近年来不断发现它的表达异常与某些疾病关系密切[8,13,14]。目前关于 FAIM 1 蛋白与肥胖关系的研究罕有报道。近期本课题组及国外合作者的研究已发现 FAIM 1 的表达异常与肥胖的发生、发展密切相关，在小鼠实验中 FAIM 1 基因敲除导致肥胖症状，进而导致脂肪肝，FAIM 1 的正常表达水平对于胰岛素的正常信号传导是不可或缺的，这都提示，FAIM 1 是能量代谢平衡的一个重要调节因子。本研究以单纯性肥胖患者和正常者的外周血白细胞及人工饲养的肥胖动物模型为实验材料，进一步检测和确证单纯性肥胖与 FAIM 1 蛋白表达的关系，实验结果显示，FAIM 1 蛋白的表达缺失与肥胖的发生具有显著的正相关性，在肥胖患者白细胞中 FAIM 1 蛋白的表达水平显著降低；在高脂饲料喂养的肥胖 SD 大鼠模型实验中，也证实其肝组织中 FAIM 1 的表达水平显著降低，同时，胰岛素信号通路中的关键信号传导分子胰岛素受体β的蛋白表达也显著降低，动物或人体葡萄糖正常代谢的关键是正常的肝胰岛素信号转导，作为下游的丝氨酸/苏氨酸激酶，AKT 是维持胰岛素信号转导、血糖和血脂代谢平衡的重要调节因子，AKT 激活后可通过磷酸化抑制糖原合成激酶 3β(GSK3β)，阻止了 GSK3β对β-catenin 的磷酸化和泛素化降解作用，可进一步促进胰岛β细胞的增殖，同时可促进葡萄糖转运蛋白（GLUT）的表达和膜转位，从而促进和维持糖脂代谢平衡，而 FAIM 1 可介导 AKT 的活化[15]，这提示 FAIM 1 不仅在保护逐渐成熟的肝细胞免受 Fas 介导的凋亡中起关键作用[16]，更重要的是 FAIM 1 蛋白的正常表达水平对于胰岛素信号转导通路的完整性是必需的，FAIM 1 蛋白的表达缺失可能是胰岛素信号传导阻碍及胰岛素抵抗的重要原因，FAIM 1 蛋白表达缺失造成的调节功能失常进而导致能量代谢紊乱。当然，关于 FAIM 1 参与调节胰岛素信号转导的分子机理及其在能量代谢平衡中的生物学作用仍需深入的研究。本研究通过人体样本和喂养动物模型初步确证了 FAIM 1 表达与单纯性肥胖发生的相关性，揭示了 FAIM 1 蛋白的表达缺失可能是诱发单纯性肥胖的关键因素，这也可成为单纯性肥胖的诊断和治疗提供新靶点。

参考文献

[1] Krammer P H. CD95's deadly mission in the immune system. Nature, 2000, 407(6805):789-795.

[2] Schneider T J, Fischer G M, Donohoe T J, et al. A novel gene coding for a Fas apoptosis inhibitory molecule (FAIM) isolated from inducibly Fas-resistant B lymphocytes. Journal of Experimental Medicine, 1999, 189(6):949-956.

[3] Planells‐Ferrer L, Urresti J, Coccia E, et al. Fas apoptosis inhibitory molecules: more than death‐receptor antagonists in the nervous system. Journal of Neurochemistry, 2016, 139(1):11-21.

[4] Sole C, Dolcet X, Segura M F, et al. The death receptor antagonist FAIM promotes neurite outgrowth by a mechanism that depends on ERK and NF-κB signaling. Journal of Cell Biology, 2004, 167(3):479-492.

[5] Zhong X, Schneider T J, Cabral D S, et al. An alternatively spliced long form of Fas apoptosis inhibitory molecule (FAIM) with tissue-specific expression in the brain. Molecular Immunology, 2001, 38(1):65-72.

[6] Huo J, Xu S, Lam K P. Fas apoptosis inhibitory molecule regulates T cell receptor-mediated apoptosis of thymocytes by modulating Akt activation and Nur77 expression. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(16):11827-11835.

[7] Huo J, Xu S, Guo K, et al. Genetic deletion of faim reveals its role in modulating c-FLIP expression during CD95-mediated apoptosis of lymphocytes and hepatocytes. Cell Death & Differentiation, 2009, 16(7):1062-1070.

[8] Huo J, Ma Y, Liu J J, et al. Loss of Fas apoptosis inhibitory molecule leads to spontaneous obesity and hepatosteatosis. Cell Death and Disease, 2016, 7: e2091.

[9] Wigand JP, Blackard WG. Downregulation of insulin receptors in obese man. Diabetes, 1979, 28: 287–291.

[10] Arner P, Einarsson K, Backman L, et al. Studies of liver insulin receptors in non-obese and obese human subjects. J Clin Invest, 1983, 72:1729–1736.

[11] McElduff A, Hedo JA, Taylor SI, et al. Insulin receptor degradation is accelerated in cultured lymphocytes from patients with genetic syndromes of extreme insulin resistance. J Clin Invest, 1984, 74: 1366–1374.

[12] Qian B C, Shi H , Lǚ Y P. Progress in studies of preparation of obesity animal models. Chinese Journal of New Drugs, 2007, 16:1159-1162.

[13]Carriba P, Jimenez S, Navarro V, et al. Amyloid-beta reduces the expression of neuronal FAIM-L, thereby shifting the inflammatory response mediated by TNFalpha from neuronal protection to death. Cell death & disease, 2015, 6:e1639.

[14] Huo J, Xu S, Lin B, et al. Fas apoptosis inhibitory molecule is upregulated by IGF-1 signaling and modulates Akt activation and IRF4 expression in multiple myeloma. Leukemia Official Journal of the Leukemia Society of America Leukemia Research Fund U K, 2012, 27(5):1165-1171.

[15] Huo J, Xu S, Lin B, et al. Fas apoptosis inhibitory molecule is upregulated by IGF-1 signaling and modulates Akt activation and IRF4 expression in multiple myeloma. Leukemia Official Journal of the Leukemia Society of America Leukemia Research Fund U K, 2012, 27(5):1165-1171.

[16] Huo J, Xu S, Guo K, et al. Genetic deletion of faim reveals its role in modulating c-FLIP expression during CD95-mediated apoptosis of lymphocytes and hepatocytes. Cell Death & Differentiation, 2009, 16(7):1062-1070.